

ENTYVIO^{MC}

Colite ulcéreuse

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Entyvio

Dénomination commune : Vedolizumab

Fabricant : Takeda

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)

Teneur : 108 mg/0,68 ml

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la solution injectable sous-cutanée d'Entyvio^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Condition

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à grave toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication :
 - en présence d'un score Mayo de 6 à 12 points;
et
 - en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ou une diminution du score Mayo partiel d'au moins 2 points;
et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- un sous-score de rectorragie (du score Mayo) de 0 ou 1 point, ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations de vedolizumab en solution injectable pour administration sous-cutanée sont données pour les patients qui ont reçu au préalable au moins deux doses de vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse comme traitement d'induction, selon l'indication donnant droit au remboursement du vedolizumab sous forme intraveineuse.

Les autorisations pour le vedolizumab en solution pour administration sous-cutanée sont données à raison de 108 mg toutes les deux semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ présente sur les lymphocytes, laquelle médie la migration des lymphocytes vers l'intestin. Cet agent biologique a donc un effet anti-inflammatoire sélectif sur l'intestin. Il est indiqué notamment pour le traitement des patients adultes atteints de colite ulcéreuse active modérée à grave qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement standard ou à l'infliximab, un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α). Actuellement, le vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse ainsi que deux autres agents biologiques, l'adalimumab (Humira^{MC}) et l'infliximab (Inflectra^{MC}, Renflexis^{MC}), sont inscrits sur les listes des médicaments dans la section des médicaments d'exception pour le traitement de la colite ulcéreuse. Il s'agit de la première demande d'évaluation par l'INESSS pour Entyvio^{MC} sous forme de solution injectable sous-cutanée (Entyvio^{MC} SC) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Mise en contexte

La valeur thérapeutique du vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse (IV) a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave ([INESSS 2015](#)). En effet, les résultats de l'étude GEMINI 1 (Feagan 2013) ont démontré que le vedolizumab IV était plus efficace que le placebo pour induire et maintenir une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse ainsi que pour permettre la diminution ou l'arrêt des glucocorticoïdes oraux. De plus, le profil d'innocuité était acceptable.

Besoin de santé

Actuellement, les patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave qui ne répondent pas aux traitements standards peuvent être traités par des agents biologiques tels que les anti-TNF α (l'infliximab et l'adalimumab) ou le vedolizumab IV. Les patients qui reçoivent le vedolizumab par injection IV pourraient bénéficier d'un transfert vers la formulation pour injection S.C. En effet, cela leur permettrait notamment de faciliter l'administration de ce traitement et d'éviter les déplacements dans une clinique

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

de perfusion. Par conséquent, la solution injectable SC de vedolizumab représenterait une option supplémentaire de traitement comme thérapie de maintien chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave qui ont obtenu préalablement une réponse clinique avec vedolizumab IV.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude VISIBLE 1 (Sandbord 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée. Les données non publiées soumises par le fabricant portant sur l'analyse intermédiaire de la phase de prolongation de l'étude VISIBLE 1 n'ont pas été retenues pour l'évaluation, notamment en raison de leur nature préliminaire.

L'étude VISIBLE 1 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab SC à celles d'un placebo pour le traitement de maintien des patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave depuis au moins six mois. Pour être inclus, les patients devaient présenter un score Mayo total de 6 à 12 points et un sous-score endoscopique de 2 ou 3 points. Ils devaient également avoir présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à au moins un des traitements antérieurs suivants : les corticostéroïdes oraux, les agents immunosuppresseurs ou les anti-TNF α .

Lors de la période d'induction, 383 patients ont reçu à devis ouvert 300 mg de vedolizumab IV aux semaines 0 et 2. Les patients qui ont présenté une réponse clinique à la semaine 6 (n = 216) ont ensuite été répartis aléatoirement, selon un ratio 2:1:1, pour recevoir 108 mg de vedolizumab SC toutes les 2 semaines, 300 mg de vedolizumab IV toutes les 8 semaines ou le placebo. La réponse clinique permettant l'accès à la phase de maintien est définie par une diminution du score Mayo total d'au moins 3 points et d'une réduction d'au moins 30 % par rapport au score initial, avec une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point ou un sous-score absolu du saignement rectal de 0 ou 1. Il y a eu une stratification selon l'usage concomitant de corticostéroïdes oraux, la rémission clinique à la semaine 6, et l'emploi concomitant d'agents immunosuppresseurs ou un usage antérieur des anti-TNF α .

Le paramètre d'évaluation principal est la rémission clinique à la semaine 52, définie par un score Mayo total de 2 points ou moins, dont aucun sous-score n'est supérieur à 1 point. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour tous les paramètres d'évaluation secondaires, de même qu'une comparaison descriptive entre le groupe de patients ayant reçu le vedolizumab SC et celui des patients l'ayant reçu par voie IV. Les principaux résultats d'efficacité obtenus après 52 semaines, selon une analyse de la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISIBLE 1 (Sandbord 2020)

Paramètre d'évaluation à la semaine 52 ^a	Vedolizumab SC 108 mg toutes les 2 semaines ^b (n = 106)	Placebo ^b (n = 56)	Vedolizumab IV 300 mg toutes les 8 semaines ^b (n = 54)
Rémission clinique ^c	46,2 % p < 0,001	14,3 %	42,6 %
Guérison de la muqueuse ^e	56,6 % p < 0,001 ^d	21,4 %	53,7 %
Réponse clinique durable ^f	64,2 % p < 0,001 ^d	28,6 %	72,2 %
Rémission clinique durable ^g	15,1 % p = 0,076 ^d	5,4 %	16,7 %
Rémission sans corticostéroïdes ^h	(n = 45) 28,9 % p = 0,067 ^d	(n = 24) 8,3 %	(n = 21) 28,6 %

IV : intraveineuse; SC : sous-cutanée.

a Résultats exprimés en pourcentage de patients.

b Tous les patients ont préalablement reçu 300 mg de vedolizumab administré par voie IV aux semaines 0 et 2 comme traitement d'induction. Seuls les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 6 sont répartis aléatoirement pour recevoir un traitement de maintien (vedolizumab SC, placebo ou vedolizumab IV).

c Définie par un score Mayo total de 2 points ou moins et aucun sous-score de plus de 1 point.

d Valeur p de la différence entre la dose de vedolizumab SC et le placebo.

e Définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1 point.

f Définie par une réponse clinique aux semaines 6 et 52.

g Définie par une rémission clinique aux semaines 6 et 52.

h Définie par une rémission sans prise de corticostéroïdes à la semaine 52 (celle-ci est évaluée chez des patients qui utilisaient initialement des corticostéroïdes et qui, après les avoir arrêtés, étaient en rémission).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude VISIBLE 1 sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique : la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté dans la phase de maintien.
- Les caractéristiques de base des patients sont comparables entre les groupes. À l'inclusion, environ la moitié des patients recevaient des corticostéroïdes. De plus, près de 39 % des patients avaient déjà utilisé les anti-TNF ou présenté un échec antérieur aux anti-TNF.
- Globalement, la population étudiée représente bien celle atteinte de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, qui serait traitée au Québec.
- Le choix d'un placebo comme comparateur est acceptable d'un point de vue méthodologique. Cette approche est toutefois discutable d'un point de vue éthique puisque plus de la moitié des patients inclus est atteinte de colite ulcéreuse grave. Par ailleurs, une analyse de non-infériorité entre le vedolizumab SC et le vedolizumab IV aurait été souhaitable. Cependant, l'inclusion dans l'étude d'un groupe de référence recevant le vedolizumab IV permet une comparaison descriptive entre les formulations SC et IV.
- La durée de la phase d'induction de 6 semaines avec le vedolizumab IV est considérée comme étant courte, car il est possible que la réponse clinique prenne plus de 6 semaines à se manifester chez certains patients. Une durée d'induction de 8 semaines ou plus aurait été plus adéquate.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont d'intérêt puisque ce sont ceux qui sont couramment utilisés dans les études portant sur la colite ulcéreuse modérée à grave.
- En phase de maintien, le taux d'abandon est élevé dans le groupe de patients ayant reçu le placebo (62,5 %), majoritairement en raison d'un manque d'efficacité. Des analyses de sensibilité ont toutefois été effectuées afin d'en évaluer les répercussions sur les résultats.

Les résultats démontrent que le vedolizumab SC comme traitement de maintien est statistiquement plus efficace que le placebo pour atteindre une rémission clinique, ainsi que pour maintenir une réponse clinique durable et une guérison de la muqueuse à la semaine 52. L'ampleur des différences est jugée cliniquement importante. Concernant la rémission clinique durable et la rémission sans corticostéroïdes, les pourcentages de patients sont numériquement plus élevés avec le vedolizumab SC comparativement au placebo, mais aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les deux groupes. Cela pourrait s'expliquer, dans le cas de la rémission sans corticostéroïdes, par le faible nombre de patients recevant des corticostéroïdes au début de la phase de maintien. Pour ce qui est de l'amélioration de la qualité de vie, elle a été mesurée à l'aide de l'*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), un outil reconnu et validé. Les résultats indiquent que, par rapport au placebo, le vedolizumab SC procure une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie des patients.

Des analyses de sous-groupes préspecifiées ont été réalisées selon l'usage antérieur d'agents biologiques. Bien qu'elles soient exploratoires, les résultats suggèrent que le vedolizumab SC est plus efficace que le placebo pour maintenir une rémission clinique, indépendamment de l'exposition préalable à un agent biologique.

Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour tester une non-infériorité entre les formulations IV et SC de vedolizumab, les résultats démontrent que les proportions de patients ayant atteint une rémission clinique avec ces deux formes sont numériquement similaires (46,2 % et 42,6 %). Il en est globalement de même pour les autres paramètres d'évaluation, notamment la guérison de la muqueuse, la rémission clinique durable et la rémission sans corticostéroïdes.

Pharmacocinétique

La dose de vedolizumab pour administration par injection SC a été déterminée afin de présenter une biodisponibilité similaire à celle de la forme pour administration IV. Des simulations effectuées à partir d'un modèle pharmacocinétique ont permis de déterminer qu'une dose de 108 mg de vedolizumab SC toutes les deux semaines libère à l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques moyennes similaires à 300 mg de vedolizumab IV toutes les huit semaines (Rosario 2019).

Innocuité

Le vedolizumab SC a un profil d'innocuité comparable à celui de la formulation IV. Il présente toutefois une incidence des réactions au site d'injection plus élevée que celles du vedolizumab IV et du placebo (10,4 %, 1,9 %, 0 %, respectivement). Parmi les effets indésirables les plus fréquents figurent la nasopharyngite, les céphalées, l'anémie et les infections des voies respiratoires supérieures. Par ailleurs, le pourcentage de patients chez qui on a décelé des anticorps dirigés contre le vedolizumab SC est similaire à celui observé avec le vedolizumab IV. Le vedolizumab SC est donc globalement bien toléré.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Comparaison indirecte

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de vedolizumab (SC et IV) à celles d'autres agents biologiques (l'ustekinumab, l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le vedolizumab SC) et du tofacitinib chez des patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave. Parmi ces comparateurs, le golimumab, le tofacitinib et l'ustekinumab ne figurent présentement pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition. Cette méta-analyse en réseau inclut les résultats de 19 études, dont la majorité sont des essais contre placebo. Les paramètres d'efficacité analysés sont la rémission clinique, la réponse clinique et la guérison de la muqueuse à la fin des périodes d'induction et de maintien. La méta-analyse présente trois analyses d'efficacité; la première porte sur la population globale, les deux autres concernent les patients n'ayant jamais reçu d'agents biologiques et les patients ayant déjà été traités par ceux-ci.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette méta-analyse en réseau sont les suivants :

- Parmi les comparateurs retenus, le vedolizumab IV, l'adalimumab et l'infliximab sont jugés pertinents, puisqu'ils sont inscrits sur les listes des médicaments pour cette condition.
- Cette méta-analyse inclut des études avec des devis différents, des durées et des tailles d'échantillon variables. Les paramètres d'efficacité choisis sont pertinents, cependant ils sont évalués à des moments différents dans les phases d'induction et de maintien.
- Les caractéristiques de bases des populations étudiées présentent beaucoup d'hétérogénéité, notamment en ce qui concerne la durée de la maladie et de l'exposition antérieure à des agents biologiques.
- L'absence d'information quant à la proportion des patients traités par des corticostéroïdes est déplorée puisqu'une différence sur ce paramètre entre les études peut être une source d'hétérogénéité susceptible d'engendrer de l'incertitude sur les résultats.
- Concernant le plan statistique, un modèle à effet fixe a été retenu, alors qu'un modèle à effet aléatoire aurait permis de mieux représenter l'hétérogénéité entre les populations des études.

Compte tenu des nombreuses limites et de l'incertitude qu'elles génèrent, les résultats de cette méta-analyse ne peuvent être retenus.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de la *Gastrointestinal Society*, une association de patients souffrant de colite ulcéreuse. Celle-ci rapporte les expériences de leurs membres aux prises avec la maladie. Les informations transmises ont été recueillies à partir de rapports d'enquêtes sur l'impact de la colite ulcéreuse dans les aspects quotidiens de la vie. Elles font état des conséquences néfastes de cette affection qui se traduisent, entre autres, par l'anxiété, la dépression, l'absentéisme au travail, l'isolement social et la stigmatisation des patients. Au-delà d'un soulagement adéquat des symptômes, les patients recherchent avant tout une rémission ou une réponse clinique durable ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie. Bien qu'il existe plusieurs options de traitement disponibles, les résultats d'un sondage auprès des patients ont fait ressortir que seulement 28 % des personnes atteintes de colite ulcéreuse considéraient que ces médicaments étaient adéquats pour contrôler leur maladie. Parmi les patients exposés aux agents biologiques, une réponse clinique a été rapportée chez 63 % des cas et 23 % de ces patients avaient eu une rémission clinique durable. Toutefois, puisque la réponse au traitement est très variable, ces agents biologiques ne sont pas efficaces, ou ont cessé de l'être

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

chez certains patients. Il est donc nécessaire d'avoir plusieurs options de formulations différentes afin d'avoir une meilleure prise en charge de ces patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu la lettre d'un gastroentérologue. Ce dernier mentionne que le vedolizumab est le seul médicament dans la classe des anti-intégrines. Son efficacité et son profil d'innocuité sont très bien documentés. Par conséquent, il constitue un médicament de choix dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, notamment de la colite ulcéreuse. Cependant, son utilisation est limitée par la seule formulation IV. L'accès à une nouvelle formulation qui s'administre par voie SC permettrait une meilleure flexibilité en plus de réduire le nombre d'heures de travail manquées et d'avoir un impact favorable sur la productivité.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de vedolizumab sous forme de solution injectable sous-cutanée.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un stylo ou d'une seringue préremplie contenant 108 mg de vedolizumab SC est de 822,50 \$. Son coût de traitement de maintien annuel, à raison d'une injection toutes les 2 semaines, est de 21 385 \$. Il est identique à celui obtenu avec le vedolizumab IV, ce dernier étant plutôt administré toutes les 8 semaines en maintien. Il convient de noter que plusieurs formats de stylos et de seringues préremplies sont disponibles (formats d'une, de deux et de six unités).

D'un point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer le coût de traitement de vedolizumab SC à celui du vedolizumab IV dans le traitement de maintien de la colite ulcéreuse modérée à grave. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces deux options. Sur un horizon temporel d'une année, les coûts considérés sont ceux d'acquisition des médicaments, des services professionnels du pharmacien, de la marge bénéficiaire du grossiste et, pour la formulation intraveineuse, d'administration du vedolizumab.

Le fabricant estime que le coût annuel de traitement de maintien avec la formulation SC de vedolizumab (■ \$) est ■ à celui de la formulation IV (■ \$).

Selon l'INESSS, dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre le vedolizumab SC et le vedolizumab IV, l'analyse de minimisation des coûts représente un devis adéquat. Étant donné que le vedolizumab IV est amorcé au préalable en traitement d'induction, il constitue le meilleur comparateur du vedolizumab SC en traitement de maintien. Quelques modifications ont toutefois été apportées à l'analyse précitée. Dans un premier temps, puisque l'administration du vedolizumab se fait dans les cliniques de perfusion mises sur pied par la compagnie et que les frais d'administration sont assumés par celle-ci, ces coûts ont été exclus. Par la suite, la perspective sociétale, dans laquelle est incluse la perte de productivité, est également explorée. Bien que le pourcentage attendu soit largement inférieur à celui lié à la formulation intraveineuse, certains patients nécessiteront l'aide d'un professionnel de la santé pour l'administration sous-cutanée toutes les deux semaines. Selon l'opinion d'experts, le pourcentage pourrait être comparable à celui observé avec l'adalimumab, qui s'administre à la même fréquence; il est établi à 5 %.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultat de l'analyse de minimisation des coûts comparant les formulations sous-cutanée et intraveineuse de vedolizumab pour le traitement de maintien de la colite ulcéreuse (INESSS)

MÉDICAMENT	Coût de traitement annuel ^a
Vedolizumab SC Acquisition du médicament Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste ^b Pertes de productivité ^c	21 385 \$
	624 \$
	48 \$
	Total (perspective MSSS) 22 009 \$ Total (perspective sociétale) 22 057 \$
Vedolizumab IV Acquisition du médicament Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste Pertes de productivité ^c	21 385 \$
	312 \$
	318 \$
	Total (perspective MSSS) 21 697 \$ Total (perspective sociétale) 22 015 \$

IV : Intraveineuse; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; SC : Sous-cutanée.

- Ce coût repose sur l'hypothèse voulant qu'il y a annuellement 13 ordonnances et 26 administrations pour la formulation sous-cutanée et 6,5 de chacune pour l'administration intraveineuse.
- Ce coût représente celui d'un service pharmaceutique avec une boîte contenant 2 stylos ou seringues préremplies. Lorsqu'on considère les boîtes en contenant un seul, ce coût revient à 1 131 \$. Lorsque les boîtes de 6 unités sont utilisées, le coût est de 286 \$.
- Le calcul se base sur le taux d'emploi et la rémunération moyenne de personnes âgées de 40 ans (Sandborn 2020), provenant de l'Institut de la statistique du Québec; 2 heures sont supposées pour chaque déplacement pour l'administration de la formulation intraveineuse et 1,5 heure pour celle de la formulation sous-cutanée. Pour la formulation sous-cutanée, sur la base de l'opinion d'experts, il est présumé que 5 % des personnes pourraient nécessiter l'aide d'un professionnel de la santé pour l'administration. Ce pourcentage s'établit à 100 % pour la formulation intraveineuse.

Il en ressort que le coût annuel du traitement de maintien au vedolizumab SC est plus élevé d'environ 300 \$ que celui du traitement de maintien au vedolizumab IV, notamment en raison des frais administratifs associés à la distribution du médicament. Notons que, bien que l'ampleur soit moindre, elle demeure plus coûteuse lorsque la perspective sociétale est considérée avec la prise en compte des coûts indirects relatifs à la perte de productivité liée à l'administration du vedolizumab.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du vedolizumab sous forme de solution injectable sous-cutanée pour le traitement de maintien de la colite ulcéreuse modérée à grave. Elle repose principalement sur des statistiques de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre attendu d'ordonnances de vedolizumab IV (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre attendu d'ordonnances standardisées de vedolizumab IV (sur 3 ans)	■	7 552, 9 164 et 10 777 ^a
Durée standardisée d'une ordonnance	28 jours	28 jours
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du vedolizumab SC (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	30 %, 40 % et 50 % ^b
Provenance des parts de marché	Vedolizumab IV	Vedolizumab IV
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Nombre estimé d'unités par ordonnance standardisée de 28 jours de		
Vedolizumab SC	■	2
Vedolizumab IV	■	0,5
Coût de traitement par ordonnance de 28 jours de		
Vedolizumab SC	■ \$	1 693 \$ ^c
Vedolizumab IV	■ \$	1 669 \$ ^c

IV : Intraveineuse; SC : Sous-cutanée; s. o. : Sans objet.

a Nombre estimé à partir d'une extrapolation des données de facturation de la RAMQ du 1^{er} juin 2016 au 31 mai 2020.

b L'INESSS suppose que, dès la troisième année, les parts de marché seraient réparties de manière égale entre les deux formulations.

c Ce coût inclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, l'impact sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du vedolizumab pour administration par voie sous-cutanée serait de ■ \$ avec le remboursement de ■ unités.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté des modifications à un ensemble de valeurs. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre attendu d'ordonnances du vedolizumab IV : Le fabricant a réalisé ses estimations à partir des données historiques extraites de la base de données d'IQVIA PharmaStat, de tous les traitements biologiques disponibles de la colite ulcéreuse, dont le vedolizumab IV, sur la période de 2015 à 2019. Il explore les tendances de croissance annuelle afin de déterminer le nombre d'ordonnances des années subséquentes. Il considère ensuite, pour chaque ordonnance de vedolizumab IV, une durée de traitement de 28 jours, en supposant ■ unité par ordonnance. En effet, l'ordonnance d'une fiole de vedolizumab IV est d'une durée de 56 jours et la considération d'une durée de traitement de 28 jours requiert un ajustement de l'estimation du nombre total d'ordonnances. Cet ajustement n'a pas été réalisé par le fabricant. Il convient toutefois de noter que le fabricant, tout comme l'INESSS, considère que tant les nouveaux patients que ceux expérimentés pourraient passer de la forme intraveineuse du vedolizumab à la forme sous-cutanée.
- L'INESSS, pour sa part, s'est basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ du vedolizumab IV de juin 2016 à mai 2020 pour établir des tendances d'utilisation. Selon les extractions des données qui ont été faites, la durée moyenne d'une ordonnance de vedolizumab IV est de 53 jours. Cette durée est bien proche des 56 jours recommandés par ordonnance. Un ajustement a été effectué

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

pour estimer le nombre d'ordonnances par durée standardisée de 28 jours. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre d'ordonnances.

- Coût de traitement par ordonnance de 28 jours : Le fabricant n'a pas pris en compte les frais relatifs aux activités administratives liées à distribution du médicament, à savoir le coût en services professionnels du pharmacien (9 \$) et la marge bénéficiaire du grossiste (marge maximale de 39 \$). L'INESSS quant à lui considère ces coûts, soit la distribution d'une boîte de 2 unités du stylo ou de la seringue préremplie pour administration sous-cutanée tous les 28 jours et la distribution d'une fiole tous les 56 jours pour l'administration intraveineuse. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de la solution injectable sous-cutanée d'Entyvio^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints de la colite ulcéreuse modérée à grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	3 725 925 \$	6 030 570 \$	8 863 260 \$	18 619 755 \$
Nombre d'ordonnances	2 265	3 666	5 388	11 319
IMPACT NET				
RAMQ ^b	54 677 \$	88 497 \$	130 066 \$	273 240 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			180 828 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			339 626 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations sont réalisées en faisant une extrapolation par tendance logarithmique plutôt que linéaire du nombre d'ordonnances de vedolizumab sous forme de solution injectable sous-cutanée (1 697, 2 475 et 3 318) au cours des trois premières années.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 10 %, en points de pourcentage, des parts de marché de vedolizumab sous forme de solution injectable sous-cutanée (40 %, 50 % et 60 %) au cours des trois premières années.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription du vedolizumab pour administration par voie SC engendrera des coûts additionnels d'environ 274 000 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire le vedolizumab en solution pour injection SC sur les listes de médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Le vedolizumab SC est plus efficace qu'un placebo pour atteindre une rémission clinique, ainsi que pour maintenir une réponse clinique durable et une guérison de la muqueuse à 52 semaines, après un traitement d'induction au vedolizumab IV.
- Le vedolizumab SC semble d'efficacité comparable au vedolizumab IV.
- Le vedolizumab SC est généralement bien toléré, son innocuité serait similaire à la formulation pour administration par voie IV.
- L'inscription de la solution injectable SC de vedolizumab représenterait une option additionnelle pour le traitement de maintien chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave qui ont obtenu une réponse clinique avec vedolizumab IV.
- Le coût annuel du traitement de maintien au vedolizumab SC est plus élevé que celui du vedolizumab IV, ce qui en fait une stratégie moins efficiente que cette dernière.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'inscription de la formulation pour administration par voie SC engendrerait des coûts additionnels d'environ 274 000 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de la solution injectable sous-cutanée d'Entyvio^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave constituerait une décision responsable, juste et équitable si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de la formulation intraveineuse de vedolizumab et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle. Sa considération aurait eu pour effet de rendre la formulation sous-cutanée davantage inefficace et d'augmenter l'impact budgétaire net.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et coll.** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699-710.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Entyvio^{MC}-Colite ulcéreuse. Québec, Qc : INESSS; 2015 : disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Entyvio_2015_10.pdf
- **Neovius M, Arkema EV, Blomqvist P, et coll.** Patients with ulcerative colitis miss more days of work than the general population, even following colectomy. *Gastroenterology* 2013;144(3):536-43.
- **Rosario M, Polhamus D, Chen C, et coll.** P490 a vedolizumab population pharmacokinetic model including intravenous and subcutaneous formulations for patients with ulcerative colitis. *J.Crohn's Colitis*.2019;13. S357
- **Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et coll.** Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):562-572.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).